

**BIORESORBIERBARES KOMPOSITMATERIAL****Beschreibung der Erfindung**

Die vorliegende Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung eines selbsthärrenden, bioresorbierbaren Kompositmaterials, ein selbsthärzendes, bioresorbierbares Kompositmaterial und dessen Verwendung in der Human- und Veterinärmedizin, insbesondere zur Verklebung von Knochengewebe, zur Auffüllung von Knochendefekten und zur Herstellung von implantierbaren Formkörpern.

Nicht oder nur teilresorbierbare Knochenzemente sind seit langem bekannt und wurden in einer Vielzahl von Patenten und wissenschaftlichen Publikationen beschrieben (z.B. G. Lewis, J. Biomed. Mater. Res. (Appl. Biomater.) 38 (1997) 155). Sie bestehen im allgemeinen aus einer flüssigen und einer festen Komponente. Die flüssige Komponente besteht aus einem flüssigen monofunktionellen Methacrylsäureester, wobei das Methylmethacrylat bevorzugt verwendet wird. In diesem Monomer ist ein Polymerisationsaktivator, im allgemeinen N,N-Dimethyl-p-toluidin, gelöst. Die feste Komponente besteht aus einem in dem Monomer quellbaren bzw. löslichen Polymer, wobei Copolymere

des Methylmethacrylates und des Methylacrylates am häufigsten eingesetzt werden. In der festen Komponente ist ein Polymerisationsinitiator, wie Dibenzoylperoxid, enthalten. Die Aushärtung dieser Knochenzemente erfolgt in der Weise, daß nach dem Vermischen der festen mit der flüssigen Komponente, der im Monomer gelöste Polymerisationsaktivator auf den in der festen Komponente enthaltenen Polymerisationsinitiator trifft. Durch Einwirkung des Polymerisationsaktivators zerfällt der Polymerisationsinitiator unmittelbar unter Entstehung von Radikalen, die sofort die Polymerisation des monofunktionellen Monomers auslösen. Es entstehen durch Polymerisation der monofunktionellen Monomere nicht vernetzte Polymere, die im noch nicht umgesetzten Monomer löslich beziehungsweise quellbar sind. Dadurch bleibt der Zement über einen Zeitraum von mehreren Minuten plastisch verformbar und kann verarbeitet werden. Die Polymerisationsgeschwindigkeit ist nur abhängig von der Initiator- und der Monomerkonzentration und verläuft daher relativ langsam.

Mit mehrfachfunktionellen Monomeren sind diese Knochenzemente nicht mehr handhabbar, weil mehrfachfunktionelle Monomere auf Grund ihrer Polymerisationskinetik extrem schnell polymerisieren und zu festen Polymernetzwerken führen, die auch schon bei geringen Vernetzungsgraden nicht mehr plastisch verformt und damit verarbeitet werden können.

Im **US 5814682** wird eine Komposition beschrieben, die aus einer Paste A, bestehend aus einem Gemisch eines polymerisierbaren Monomers, eines Initiators und Calciumphosphat, und einer Paste B besteht, die aus einem Gemisch eines polymerisierbaren Monomers, eines Aktivators und Calciumphosphat gebildet wird.

Nach Vermischung der Pasten A und B polymerisiert die Komposition.

Ein dem **US 5814682** ähnliches Kompositsystem wird im **WO 87/00058** beschrieben. Ein Knochenzement auf Basis Diacrylat oder Dimethacrylat enthält resorbierbare Partikel aus Biokeramik oder Bioglas. Die anorganischen Füllstoffpartikel sollen ein Porenvolumen von mindestens 0,2 ml/g aufweisen, da sich dies günstig auf die physikalischen Eigenschaften des Zementes auswirken soll.

Ein radikalisch polymerisierbarer Dentalwerkstoff wurde im **EP 0951896 A2** beschrieben. Dieser Dentalwerkstoff ist dadurch gekennzeichnet, daß der Füllstoff eine homogene Mischung aus einem ersten Teil des Füllstoffes, der mit dem Polymerisationsinitiator beschichtet ist, einem zweiten Teil des Füllstoffes, der mit dem Polymerisationsaktivator beschichtet ist, und einem dritten Teil des Füllstoffes darstellt, der keine Komponenten des Initiator-Systems enthält.

Im **DE 19939403 A1** ist ein biologisch abbaubares Kompositmaterial offen gelegt. Das Kompositmaterial entsteht durch Aushärten aus der Mischung einer flüssigen Komponente A, die mindestens ein polymerisierbares, bioresorbierbares Monomer sowie gegebenenfalls ein bioresorbierbares Verdickungsmittel enthält, einer festen Komponente B, die aus einem mit einem Polymerisationsinitiator beschichteten, bioresorbierbaren anorganischen Füllstoff besteht sowie einer festen Komponente C, die aus einem mit einem Polymerisationsaktivator beschichteten, bioresorbierbaren anorganischen Füllstoff gebildet wird. Bei diesem Kompositsystem sind der

Polymerisationsaktivator und der Polymerisationsinitiator auf der Oberfläche von Füllstoffen als Beschichtung aufgebracht. Bei dem anorganischen Füllstoff kann es sich um Calciumcarbonat, Magnesiumcarbonat, Calciumphosphat und Hydroxylaptit handeln, ohne dass interkonnectierende Porösität gefordert wird.

**DE 198 18 210 A1** beschreibt einen radikalisch polymerisierbaren Dentalwerkstoff mit mindestens einem polymerisierbaren Bindemittel und mindestens einem Füllstoff, enthaltend ein Redox-Initiator-System für die radikalische Polymerisation, wobei das System einen Initiator und einen Aktivator umfaßt. Bei dem bekannten Wirkstoff ist der Füllstoff eine homogene Mischung aus einem ersten Teil des Füllstoffes, der mit dem Initiator gemischt ist, einem zweiten Teil des Füllstoffes, der mit dem Aktivator gemischt ist, und einen dritten Teil des Füllstoffes, der keine Komponente des Initiator-Systems enthält. Für den Füllstoff wird wiederum keine interkonnectierende Porösität gefordert, wobei als bevorzugte Füllstoffe beispielsweise Quarzpulver, Glaskeramikpulver, Glaspulver, Aluminiumpulver und Siliziumoxidpulver angesprochen werden.

**US 5,814,681** betrifft eine restaurative Komposition für Hartgewebe mit anorganischem Calciumphosphat-Pulver, wobei wiederum keine interkonnectierende Porösität gefordert wird. Als polymerisierbare Monomere werden  $\omega,\omega'$ -ungesättigte Verbindungen vorgesehen, für deren Polymerisation folgende Warnung ausgesprochen wird:

"Excess time for mixing lead to the initiation of cooling before application of the mixture to the affected part, thereby making the mixture unavailable."

**DE 44 35 860 A1** betrifft die Herstellung eines porösen Knochenersatzmaterials unter Verwendung eines anorganischen Ausgangsmaterials, für das keine Porösität vorgeschrieben wird. Zur Herstellung des bekannten Knochenersatzmaterials wird von einem Gemenge (a) eines Polymerisats mit Polymerisationskatalysator, (b) eines flüssigen Monomeren mit Polymerisationsbeschleuniger und (c) anorganischem Material in Form von grobteiligem Granulat ausgegangen.

**DE 100 18 394 A1** betrifft die Herstellung von porösen Calciumphosphat-Körpern, die durch Sintern erhalten werden.

Der Stand der Technik selbsthärternder, bioresorbierbarer Kompositmaterialien wird demnach dadurch charakterisiert, dass die für eine Vernetzung der Monomere erforderlichen Polymerisationsaktivatoren und Polymerisationsinitiatoren den unterschiedlichen Komponenten des Kompositsystems untergemischt oder auf der Oberfläche dieser Komponenten aufgebracht werden. Der vorliegenden Erfindung liegt nun die Aufgabe zugrunde, die Reaktion dieser Beschleunigerkomponenten bei mehrfach-funktionellen Monomeren noch besser steuern zu können.

Ferner liegt der Erfindung die Aufgabe zu Grunde, ein neues, selbsthärzendes, bioresorbierbares Kompositmaterial auf der Grundlage di-, tri- oder anderer mehrfach-funktioneller Monomere als Polymerernetzwerkbildner zu schaffen. Dieses Kompositmaterial soll durch Vermischen einzelner Kompositbestandteile und/oder vorgefertigter Teilmischungen oder Teilreaktionsprodukten zu einer gieß-, spritz- oder streichfähigen Masse herstellbar sein und bei Raumtemperatur

nach einer Verarbeitungszeit von 2 bis 5 Minuten zu einem festen Verbund selbständig aushärten.

Die der Erfindung zugrundeliegende Aufgabe wird nun gemäß einer Ausführungsform durch ein Verfahren zur Herstellung eines selbsthärrenden bioresorbierbaren Kompositmaterials gelöst, bei dem man

- (i) einen Polymerisationsinitiator mit Hilfe einer ersten Teilmenge eines interkonnektierend-porösen bioresorbierbaren anorganischen Knochenregenerationsmaterials immobilisiert,
- (ii) einen Polymerisationsaktivator mit Hilfe einer zweiten Teilmenge des Knochenregenerationsmaterials gemäß (i) oder eines anderen interkonnektierend-porösen bioresorbierbaren anorganischen Knochenregenerationsmaterials immobilisiert,
- (iii) die bei den Stufen (i) und (ii) anfallenden Komponenten mit einem flüssigen oder pastösen zu einem biokompatiblen und bioresorbierbaren Polymer polymerisierbaren mehrfunktionellen Monomer oder mit einer flüssigen oder pastösen Mischung zu einem biokompatiblen und bioresorbierbaren Polymer polymerisierbaren mehrfunktioneller Monomerer mischt und
- (iv) das mit der erhaltenen Mischung vermischt Monomer oder Monomergemisch zu dem Polymer polymerisiert und das Kompositmaterial gewinnt.

Die Aufgabe wird also erfindungsgemäß durch die Schaffung eines neuen Verfahrens zur Herstellung eines selbsthärrenden, bioresorbierbaren Kompositmaterials gelöst, das drei wesentliche Verfahrensschritte umfaßt. Dabei wurde überraschend gefunden, dass durch poröse Calciumphosphate mit interkonnektierendem Porensystem bzw. einem interkonnektierend-

porösem System, beispielsweise einem mikroporösen Poresystem, Polymerisationsinitiatoren und Polymerisationsaktivatoren so immobilisiert werden können, dass diese durch flüssige oder pastöse Monomere nicht spontan, sondern über einen verlängerten Zeitraum aus den Poresystemen eluiert werden.

Dieser Immobilisierungseffekt lässt sich beispielsweise dann noch steigern, wenn man Initiator und Aktivator, nachdem sie mit dem teilchenförmigen, partikulären bzw. gekörnten porösen Calciumphosphat immobilisiert worden sind, von den Ober- bzw. Außenflächen der Teilchen wieder ablöst und nur in Poren verweilen lässt, bevor man das Monomere zusetzt.

Eine derartige partielle Ablösung lässt sich beispielsweise dadurch fördern, dass man nur kurz mit einem Lösungsmittel benetzt und/oder das Lösungsmittel nicht in die Poren eindringen lässt, indem man beispielsweise die Poren nicht evakuiert.

Bei dem erfindungsgemäßen Verfahren kann man Bestandteile zumischen, insbesondere bei Stufe (iii), die die Eigenschaften des Monomer, des Monomergemischs und/oder des Kompositmaterials modifizieren.

So kann man bei dem erfindungsgemäßen Verfahren Bestandteile zumischen, insbesondere bei Stufe (iii), die die Eigenschaften des Monomers, des Monomergemischs und/oder des Kompositmaterials modifizieren. Solche Bestandteile können beispielsweise Substanzen sein, die die Viskosität des Monomers, Monomergemischs und/oder deren Mischung mit dem Knochenregenerationsmaterial in einer für die Applikation wünschenswerten Weise verändern. Weitere solche zumischbaren

Bestandteile können den pH-Wert verändernde Substanzen, Porenbildner (sogenannte Porogene), Haftvermittler, Farbstoffe, Kontrastmittel und/oder pharmazeutische Wirkstoffe sein.

So kann man einen oder mehrere modifizierende Bestandteile zumischen, die aus der Gruppe ausgewählt sind von: Verdickungsmittel, Verdünnungsmittel, polymerer Füllstoff, Porogen, pH-modifizierende Substanz, Farbstoff und Adhäsionsvermittler.

Ferner kann man bei dem erfindungsgemäßen Verfahren die erste Teilmenge und die zweite Teilmenge des Knochenregenerationsmaterials in einem Verhältnis von 1:10 bis 10:1 einsetzen und/oder den Polymerisationsinitiator und den Polymerisationsaktivator mit bzw. in den jeweiligen Teilmengen des Knochenregenerationsmaterials in einem Verhältnis von 1:10 bis 10:1 immobilisieren (jeweils auf Massebasis).

Ferner kann man bei dem erfindungsgemäßen Verfahren das Knochenregenerationsmaterial in Form von Pulver oder Granulat einsetzen.

Ferner kann man bei dem erfindungsgemäßen Verfahren bei Stufe (i) das Knochenregenerationsmaterial mit einer Lösung des Polymerisationsinitiators versetzen, die Lösung das Knochenregenerationsmaterial infiltrieren lassen und danach das Knochenregenerationsmaterial trocknen.

Ferner kann man bei dem erfindungsgemäßen Verfahren eine Lösung des Polymerisationsinitiators in einer Menge von 0,1 bis 20 Masse-% mit der zu seiner Immobilisierung vorgesehenen Menge

(Teilmenge) an Knochenregenerationsmaterial vermischen (fester Initiator bezogen auf Knochenregenerationsmaterial).

Ferner kann man bei dem erfindungsgemäßen Verfahren ein organisches Peroxid als Polymerisationsinitiator verwenden, vorzugsweise ein aus der Dibenzoylperoxid, Lauroylperoxid und Acetonperoxid umfassenden Gruppe ausgewähltes organisches Peroxid.

Ferner kann man bei dem erfindungsgemäßen Verfahren bei Stufe (ii) das Knochenregenerationsmaterial mit einer Schmelze oder einer Lösung des Polymerisationsaktivators versetzen, die Lösung das Knochenregenerationsmaterials infiltrieren lassen und danach das Knochenregenerationsmaterial trocknen.

Ferner kann man bei dem erfindungsgemäßen Verfahren eine Lösung des Polymerisationsaktivators in einer Menge von 0,1 bis 20 Masse-% mit der zu seiner Immobilisierung vorgesehenen Menge (Teilmenge) an Knochenregenerationsmaterial vermischen (fester Aktivator bezogen auf Knochen-regenerationsmaterial).

Ferner kann man bei dem erfindungsgemäßen Verfahren einen oder mehrere Polymerisationsaktivatoren verwenden, die aus der N,N-Bis-(2-hydroxyethyl)-p-toluidin, N,N-Dimethyl-p-toluidin, N,N-Dimethyl-N,N-anilin, Ascorbinsäure und Barbitursäure umfassenden Gruppe ausgewählt sind.

Ferner kann man bei dem erfindungsgemäßen Verfahren den Polymerisationsinitiator in Form einer Lösung und/oder den Polymerisationsaktivator in Form einer Lösung einsetzen und die Lösung(en) vom Knochenregenerationsmaterial vollständig

aufsaugen lassen oder soweit wie möglich aufsaugen lassen und den nicht aufgesaugten Überschuß vor Stufe (iii) entfernen.

Ferner kann man bei dem erfindungsgemäßen Verfahren ein Erdalkaliphosphat und/oder ein Alkali/Erdalkaliphosphat als anorganisches Knochenregenerationsmaterial verwenden, insbesondere ein Erdalkali-orthophosphat und/oder Alkali/Erdalkali-orthophosphat, vorzugsweise ein Knochenregenerationsmaterial, das aus der alpha-Tricalciumphosphat, beta-Tricalciumphosphat, calciumdefizitären carbonathaltigen Hydroxylapatit, Octacalciumphosphat, Magnesiumphosphat, Calciumhydrogenphosphat, Calcium/Natrium-orthophosphat und Calciumpyrophosphat umfassenden Gruppe ausgewählt ist.

Ferner kann man bei dem erfindungsgemäßen Verfahren für die Immobilisierung des Polymerisationsinitiators dasselbe oder ein anderes Knochenregenerationsmaterial verwenden als für die Immobilisierung des Polymerisationsaktivators. Diese freie Wahl entspricht insoweit dem Stand der Technik etwa gemäß **US 5 814 681** Spalte 3 Zeilen 53-55.

Dabei kann sich das Knochenregenerationsmaterial für die Immobilisierung des Initiators von dem Knochenregenerationsmaterial für die Immobilisierung des Aktivators durch seine chemische und/oder mineralogische Natur unterscheiden.

Ferner kann man bei dem erfindungsgemäßen Verfahren ein interkonnektierend-poröses Knochenregenerationsmaterial, insbesondere Calciumphosphat, mit folgenden Kennwerten verwenden:

- Porendurchmesser von 0,1 bis 500  $\mu\text{m}$ , vorzugsweise von 0,1 bis 100  $\mu\text{m}$  und insbesondere von 0,1 bis 100  $\mu\text{m}$ , und/oder
- Korngrößen ( $d_{50}$ -Werte) von 1 bis 500  $\mu\text{m}$ , vorzugsweise 5 bis 300  $\mu\text{m}$ , und/oder
- Oberfläche nach BET von wenigstens 0,1  $\text{m}^2/\text{g}$ .

Ferner kann man bei dem erfindungsgemäßen Verfahren ein interkonnektierend-poröses Knochenregenerationsmaterial, insbesondere Calciumphosphat, mit einem für den Polymerisationsinitiator und/oder den Polymerisationsaktivator zugänglichen Porenvolumen von 0,4  $\text{cm}^3/\text{g}$  oder mehr bei Erhalt der Integrität der Teilchen des Knochenregenerationsmaterials und insbesondere von 0,4 bis 3,3  $\text{cm}^3/\text{g}$  einsetzen.

Ferner kann man bei dem erfindungsgemäßen Verfahren das Knochenregenerationsmaterial, insbesondere Calciumphosphat, in kristalliner, teilkristalliner, glasiger oder amorpher Form verwenden.

Ferner kann man bei dem erfindungsgemäßen Verfahren dem Knochenregenerationsmaterial Bestandteile zumischen, die biokompatibel sind und die Eigenschaften des Regenerationsmaterials modifizieren, insbesondere Siliziumverbindungen.

Ferner kann man bei dem erfindungsgemäßen Verfahren als Monomer oder als Monomere des Monomergemischs ein mehrfunktionelles Oligomeres mit endständigen Methacrylatgruppen verwenden, insbesondere ein Oligomeres von Milchsäure und/oder Glykolsäure und/oder delta-Hydroxyvaleriansäure und/oder epsilon-Hydroxycapronsäure und/oder Trimethylencarbonat.

Dabei kann man das Monomer oder das Monomergemisch zusammen mit einem Haftvermittler verwenden, vorzugsweise einem hydroxylgruppenhaltigen Haftvermittler, insbesondere Methacrylsäure-2-hydroxyethylester.

Ferner kann man bei dem erfindungsgemäßen Verfahren das Monomer oder das Monomergemisch zusammen mit einer viskositätsmodifizierende Substanz bzw. einem Verdicker verwenden, vorzugsweise Dianhydro-D-glucit-bis-(poly-D,L-lactid).

Gemäß einer weiteren Ausführungsform wird die der Erfindung zugrundeliegende Aufgabe durch ein selbstgehärtetes bioresorbierbares Kompositmaterial gelöst, das dadurch herstellbar ist, daß man

- (i) einen Polymerisationsinitiator mit Hilfe einer ersten Teilmenge des Knochenregenerationsmaterials gemäß (i) oder eines anderen interkonnectierend-porösen bioresorbierbaren anorganischen Knochenregenerations-materials immobilisiert,
- (ii) einen Polymerisationsaktivator mit Hilfe einer zweiten Teilmenge des Knochenregenerationsmaterials gemäß (i) oder eines anderen interkonnectierend-porösen bioresorbierbaren anorganischen Knochenregenerationsmaterials immobilisiert,
- (iii) die bei den Stufen (i) und (ii) anfallenden Komponenten mit einem flüssigen oder pastösen zu einem biokompatiblen und bioresorbierbaren Polymer polymerisierbaren mehrfunktionellen Monomer oder mit einer flüssigen oder pastösen Mischung zu einem biokompatiblen und bioresorbierbaren Polymer polymerisierbarer mehrfunktioneller Monomerer mischt und

(iv) das mit der erhaltenen Mischung vermischt Monomer oder Monomergemisch zu dem Polymer polymerisiert und das Kompositmaterial gewinnt.

Bei dem Kompositmaterial kann das Masseverhältnis von Knochenregenerationsmaterial : Monomer oder Monomergemisch 4 : 6 bis 8 : 2 betragen.

Das erfindungsgemäße Kompositmaterial kann nach einem erfindungsgemäßen Verfahren erhältlich sein.

Gemäß einer weiteren Ausführungsform wird die der Erfindung zugrundeliegende Aufgabe durch ein selbsthärzendes bioresorbierbares Kompositmaterial als Set gelöst, bestehend aus oder umfassend

- (i) eine erste Teilmenge eines interkonnektierend-porösen bioresorbierbaren anorganischen Knochenregenerationsmaterials und einen Polymerisationsinitiator, der mit Hilfe dieser ersten Teilmenge immobilisiert ist,
- (ii) eine zweite Teilmenge des Knochenregenerationsmaterials gemäß (i) oder eines anderen interkonnektierend-porösen bioresorbierbaren anorganischen Knochenregenerationsmaterials und einen Polymerisationsaktivator, der mit Hilfe dieser zweiten Teilmenge immobilisiert ist, und
- (iii) ein flüssiges oder pastöses zu einem biokompatiblen und bioresorbierbaren Polymer polymerisierbares mehrfunktionelles Monomer oder eine flüssige oder pastöse Mischung zu einem biokompatiblen und bioresorbierbaren Polymer polymerisierbarer mehrfunktioneller Monomerer.

Bei dem erfindungsgemäßen Kompositmaterial kann das Masseverhältnis von Knochenregenerationsmaterial : Monomer oder Monomergemisch 4 : 6 bis 7 : 3 betragen.

Das erfindungsgemäße Kompositmaterial kann als Set nach dem erfindungsgemäßen Verfahren erhältlich sein, so wie jede seiner Komponenten (i), (ii) und (iii).

Gemäß einer weiteren Ausführungsform wird die der Erfindung zugrundeliegende Aufgabe dadurch gelöst, dass man ein selbstgehärtetes erfindungsgemäßes Kompositmaterial zur maschinellen Fertigung von Implantaten als Formstücke in standardisierten Abmessungen für die Knochenregeneration oder von patientenindividuellen Implantaten verwendet.

Schließlich wird die der Erfindung zugrundeliegende Aufgabe dadurch gelöst, dass man ein selbsthärzendes Knochenregenerationsmaterial in Form eines erfindungsgemäßen Sets zur Herstellung eines Knochenklebers für die Fixierung von Knochenfrakturen verwendet.

Erfindungsgemäß wird also in einem ersten Teilschritt (I) ein Polymerisationsinitiator in einem interkonnektierenden Poresystem einer ersten Teilmenge eines zur Herstellung des selbsthärzenden, bioresorbierbaren Kompositmaterials eingesetzten, bioresorbierbaren Knochenregenerationsmaterial, z.B. eines Calciumphosphates immobilisiert. In einem weiteren Verfahrensschritt (II) wird in dem interkonnektierenden Poresystem einer zweiten Teilmenge des zur Herstellung des selbsthärzenden, bioresorbierbaren Kompositmaterials verwendeten bioresorbierbaren Knochenregenerationsmaterials, z.B. eines Calciumphosphates ein Polymerisationsaktivator

immobilisiert. Die erste und die zweite Teilmenge verhalten sich dabei wie 1:10 bis 10:1 und der Polymerisationsinitiator und der Polymerisationsaktivator verhalten sich dabei wie 1:10 bis 10:1 (jeweils auf Massebasis). Die Komponenten nach (I) und (II) werden in einem dritten Verfahrensschritt (III) homogen mit einem zur Bildung eines biokompatiblen, bioresorbierbaren Polymernetzwerkes befähigten, flüssigen oder pastösen Monomer oder einer Monomermischung und gegebenenfalls, weiteren, die Eigenschaften des Monomers modifizierenden Bestandteilen vermischt. Solche eigenschaftsmodifizierenden Bestandteile können z. B. Substanzen sein, die die Viskosität des Monomers, Monomergemischs und/oder deren Mischung mit dem Knochenregenerationsmaterial in einer für die Applikation wünschenswerten Weise verändern. Weitere solche zumischbaren Bestandteile können den pH-Wert verändernde Substanzen, Porenbildner (sogenannte Porogene), Haftvermittler, Farbstoffe, Kontrastmittel und/oder pharmazeutische Wirkstoffe sein. Für die Menge an Monomer oder Monomermischung sowie an modifizierenden Bestandteilen kann auf den Stand der Technik verwiesen werden.

Unter Immobilisierung wird im Rahmen der vorliegenden Erfindung vorzugsweise das temporäre Fixieren einer reaktionsbeschleunigenden Substanz in dem interkonnektierenden Poren- oder Kanalsystem geeigneter, im wesentlichen nicht selbst reagierender Trägerpartikel aus Knochenregenerationsmaterial, z.B. Calciumphosphat verstanden. Zur Größe der Trägerpartikel kann auf den Stand der Technik verwiesen werden. Grundsätzlich kann man sich auch eine Anwendung weiterer, aus Drug Delivery Systemen bekannter Prinzipien mit verzögerter Wirkstofffreisetzung in Rahmen des neuen Verfahrens vorstellen; vgl. beispielsweise Schmidt et al.

in J. Controlled Release, 37 (1995) 83-94 und Cimboldiek et al. in Antimicrob. Agents Chemother., 40 (1996) 1432-1437. Entscheidend für eine Anwendbarkeit ist die passende Freisetzungsgeschwindigkeit für die Lösung der erfindungsgemäßen Aufgabe.

Werden derartige interkonnektierend-poröse Knochenregenerationsmaterialien, z.B. Calciumphosphate, in denen mindestens ein Polymerisationsinitiator immobilisiert ist, und interkonnektierend-poröse Knochenregenerationsmaterialien, z.B. Calciumphosphate, in denen mindestens ein Polymerisationsaktivator immobilisiert ist, mit flüssigen oder pastösen mehrfach-funktionellen polymernetzwerkbildenden Monomeren oder Monomer-mischungen vermischt, so lassen sich diese Gemische bei Raumtemperatur überraschend in einem Zeitraum von 2-10 Minuten verarbeiten. In dieser Zeit sind die Gemische plastisch verformbar und spritz-, gieß- und streichfähig. Danach setzt die Aushärtung schlagartig ein.

Dieser Befund ist auf Grund der an sich bekannten Polymerisationskinetik von mehrfach-funktionellen Monomeren überraschend. Bei der bekannten Polymerisationskinetik würde man eine Verarbeitungszeit von wenigen Sekunden erwarten.

Man kann annehmen, dass die Verarbeitungszeit des selbsthärtenden, bioresorbierbaren Kompositmaterials durch verzögerte Diffusion aus den Poresystemen der porösen Knochenregenerationsmaterialien wie z.B. Calciumphosphate bestimmt wird. Ferner wird angenommen, dass der Poren- und Kanaldurchmesser des interkonnektierenden Poresystems und die Größe der interkonnektierenden Poresysteme Einfluss auf die Diffusion haben, bestimmt durch die Partikelgrößenverteilung

der bioresorbierbaren Knochenregenerationsmaterialien wie z.B. Calciumphosphate. Daneben wird die Diffusionsgeschwindigkeit durch die Temperatur beeinflußt.

Unter Knochenregenerationsmaterial werden im Rahmen der vorliegenden Erfindung alle zur Knochenregeneration geeigneten bioresorbierbaren Materialien aus der Gruppe der Erdalkali- und Alkali-Erdalkaliphosphate verstanden, insbesondere Calciumphosphate. Die konkrete Materialzusammensetzung des bioresorbierbaren Knochenregenerationsmaterials, z.B. Calciumphosphates ist für das erfindungsgemäße selbsthärtende, bioresorbierbare Kompositmaterial von untergeordneter Bedeutung im Vergleich zu dessen innerer Oberfläche und Porenstruktur.

Der Polymerisationsinitiator wird für seine Immobilisierung in gelöster Form mit einer ersten Teilmenge des bioresorbierbaren Knochenregenerationsmaterials wie Calciumphosphat in einem Mengenanteil von beispielsweise 0,1 bis 20 Masse-% vermischt und die Konzentration seiner Lösung so eingestellt, dass das Knochenregenerationsmaterial die Lösung des Polymerisationsinitiators vollständig in sein interkonnektierendes Poresystem aufsaugt. Anschließend wird das Knochenregenerationsmaterial getrocknet und steht so für weitere Herstellungsschritte, wie Konfektionierung und Sterilisation zur Verfügung. Nach der Trocknung des mit der Lösung des Polymerisationsinitiators getränkten Knochenregenerations-materials füllt dieser die Poresysteme des Knochen-regenerationsmaterials ganz oder wenigstens teilweise aus.

Als Polymerisationsinitiator haben sich Materialien aus der Gruppe der organischen Peroxide, vorzugsweise Dibenzoylperoxid,

Lauroylperoxid und/oder Acetonperoxid besonders bewährt. Geeignete Lösungsmittel für den Polymerisationsinitiator sind verschiedene Ketone, vorzugsweise Aceton. Sie zeichnen sich einerseits durch gutes Lösungsverhalten, andererseits durch ein gutes Trocknungsverhalten aus und lassen sich restlos aus dem Poresystem des Knochenregenerationsmaterials, z.B. des Calciumphosphates entfernen, ohne das Reaktionsverhalten des Polymerisationsinitiators zu beeinträchtigen.

Der Polymerisationsaktivator wird in analoger Weise immobilisiert, indem dieser in einem organischen Lösungsmittel gelöst wird, oder indem er geschmolzen wird, wobei er beispielsweise in einer Menge von 0,1 bis 20 Masse-% bezogen auf eine zweite Teilmenge des Knochenregenerationsmaterials, z.B. Calciumphosphates, mit diesem vermischt wird. Die Konzentration der Lösung wird dabei so eingestellt, dass diese ebenfalls vollständig in das Poresystem des Knochenregenerationsmaterials eingesaugt wird. Anschließend wird das Knochenregenerations-material getrocknet und steht für weitere Herstellungsstufen, wie Konfektionierung und Sterilisation zur Verfügung. Nach der Trocknung des mit der Lösung des Polymerisationsaktivators getränkten Knochenregenerationsmaterials füllt dieser die Poresysteme des Knochenregenerationsmaterials ganz oder wenigstens teilweise aus.

Geeignete Lösungsmittel finden sich z.B. im Stand der Technik.

Als Polymerisationsaktivator haben sich Materialien aus der Gruppe N,N-Bis-(2-hydroxyethyl)-p-toluidin, N,N-Dimethyl-p-toluidin, N,N-Dimethyl-N,N-anilin, Ascorbinsäure und Barbitursäure einzeln oder als Mischung bewährt. Geeignete

Lösungsmittel für den Polymerisationsaktivator sind verschiedene Alkohole oder Ketone, vorzugsweise Ethanol. Sie zeichnen sich einerseits durch gutes Lösungsverhalten, andererseits durch ein gutes Trocknungsverhalten aus und lassen sich restlos aus dem Mikroporensystem des Calciumphosphates entfernen, ohne das Reaktionsverhalten des Polymerisationsaktivators zu beeinträchtigen.

Geeignete Knochenregenerationsmaterialien wie beispielsweise Calciumphosphate sind für die Knochenregeneration erfolgreich angewendete, bioresorbierbare Materialien aus der Gruppe der Erdalkaliphosphate oder der Alkali-Erdalkaliphosphate, insbesondere ihrer Orthophosphate, wie Alpha-Tricalciumphosphat oder Beta-Tricalciumphosphat, Magnesiumphosphat, Calcium-Natrium-Orthophosphat, calciumdefizitäre, carbonathaltige Hydroxylapatite, Octacalciumphosphat, Calciumhydrogenphosphat und/oder Calciumpyrophosphat. Die verwendete erste Teilmenge des Knochenregenerationsmaterials zur Immobilisierung des Polymerisationsinitiators kann chemisch und mineralogisch identisch der zweiten Teilmenge zur Immobilisierung des Polymerisationsaktivators sein. Die beiden Teilmengen können aber auch unterschiedlicher chemischer oder mineralogischer Natur sein, wenn dies die Eigenschaften des selbsthärtenden, bioresorbierbaren Kompositmaterials nicht negativ, vielmehr gar günstig beeinflusst.

Das interkonnektierende Porensystem der bioresorbierbaren Knochenregenerationsmaterialien, z.B. Calciumphosphate weist bevorzugt Porenquerschnitte im Bereich von 0,1 bis 100  $\mu\text{m}$ , vorzugsweise im Bereich von 0,1 bis 10  $\mu\text{m}$  auf. Die Korngrößenverteilung der bioresorbierbaren Knochenregenerationsmaterialien wirkt sich dabei so auf die

Freisetzung des Polymerisations-initiators und des Polymerisationsaktivators aus, dass mit zunehmender Korngröße die Freisetzungsgeschwindigkeit, und damit die Polymerisationsgeschwindigkeit verlangsamt wird.

Erfnungsgemäß haben sich für die gewünschten Reaktionszeiten Korngrößen (als  $d_{50}$ -Werte) in einem Bereich von 1 bis 500  $\mu\text{m}$ , vorzugsweise von 5 bis 300  $\mu\text{m}$  bewährt. Das Knochenregenerationsmaterial, z.B. Calciumphosphat kann dabei in kristalliner, glasig-kristalliner oder amorpher Form eingesetzt werden. Die Materialmodifikation ist für die Immobilisierungsaufgabe von untergeordneter Bedeutung im Vergleich zur interkonnektierenden Porenstruktur und Korngrößenverteilung der Knochenregenerationsmaterial-Partikel.

Die interkonnektierende Porenstruktur des Knochenregenerationsmaterials, z.B. Calciumphosphates weist vorteilhaft eine hohe innere Oberfläche bei kleinen Poren-/Kanaldurchmessern auf. Eine bevorzugte Ausführungsform weist eine Oberfläche nach BET von wenigstens 0,1  $\text{m}^2/\text{g}$  bei mittleren Porendurchmessern im Bereich von 0,1 bis 20  $\mu\text{m}$  auf.

Zur Modifizierung ihrer Eigenschaften können den Knochenregenerationsmaterialien, z.B. Calciumphosphaten weitere biokompatible, eigenschafts- und/oder strukturmodifizierende Bestandteile zugesetzt werden, z.B. Siliziumverbindungen.

Der polymere Anteil des selbsthärrenden, bioresorbierbaren Kompositmaterials wird aus einem, zur Bildung eines biokompatiblen, bioresorbierbaren Polymerenetzwerkes befähigten, flüssigen oder pastösen Monomer oder einer Mischung von derartigen Monomeren und deren Polymerisation unter Einsatz der o.g. Polymerisationsinitiatoren und Polymerisationsaktivatoren

hergestellt. Erfindungsgemäß besteht dieses flüssige oder pastöse Monomer oder die Monomermischung aus einem Material der Gruppe der mehrfunktionellen, methacrylat-terminierten Oligomere, bevorzugt auf Basis von Milchsäure und/oder Glykolsäure und/oder  $\delta$ -Hydroxyvaleriansäure und/oder  $\epsilon$ -Hydroxycapronsäure und/oder Trimethylencarbonat.

Das selbsthärtende, bioresorbierbare Kompositmaterial, wird aus 40 bis 80 Masse-% eines Knochenregenerationsmaterials, z.B. Calciumphosphat oder Calciumphosphat-Mischung, und 20 bis 60 Masse-% eines flüssigen oder pastösen, bioresorbierbaren, mehrfunktionellen Monomers oder einer Monomermischung und gegebenenfalls, weiteren, die Eigenschaften des Monomers modifizierenden Bestandteilen gebildet. Seine Rezeptur besteht aus einer Mischung wenigstens einer Ausgangskomponente A, bestehend aus einem interkonnektierend-porösen Knochenregenerationsmaterial, z.B. Calciumphosphat, in dessen Poresystem ein Polymerisationsinitiator immobilisiert ist, einer Ausgangskomponente B, bestehend aus einem interkonnektierend-porösen Knochenregenerationsmaterial, z.B. Calciumphosphat, in dessen Poresystem ein Polymerisationsaktivator immobilisiert ist und einer Ausgangskomponente C, bestehend aus einem flüssigen oder pastösen, bioresorbierbaren, mehrfunktionellen Monomer oder einer entsprechenden Monomermischung und gegebenenfalls weiteren, die Eigenschaften des Monomers oder der Monomermischung modifizierenden Bestandteilen.

Solche eigenschaftsmodifizierenden Bestandteile sind beispielsweise Substanzen, die die Viskosität des Monomers, Monomergemischs und/oder deren Mischung mit dem Knochenregenerationsmaterial in einer für die Verarbeitung und

für die Applikation wünschenswerten Weise verändern. Beispiele für geeignete viskositätsverändernde Substanzen sind oligomere oder polymere Derivate von alpha-Hydroxycarbonsäuren, insbesondere von Milch- und Glycolsäure sowie deren Copolymeren und/oder Oligo- und Polyethylenglykole. Als viskositätserhöhende Substanz ist Dianhydro-D-glucit-bis-(poly-D,L-lactid) der Molmasse ca. 17.000 g/mol besonders geeignet. Weitere eigenschaftsmodifizierende Bestandteile sind wasserlösliche Substanzen oder Substanzen, die mit Wasser zu wasserlöslichen Folgeprodukten reagieren und die in einem wasserhaltigen Medium eine pH-Wert-Veränderung bewirken, wodurch die Abbaugeschwindigkeit des selbstgehärteten Kompositmaterials modifiziert werden kann.

Eigenschaftsmodifizierende Bestandteile sind auch wasserlösliche Substanzen, die in partikulärer Form dem Monomer, Monomergemisch und/oder dessen Mischung mit dem Knochenregenerationsmaterial zugemischt werden und die nach Einbringung des selbstgehärteten Kompositmaterials in ein wasserhaltiges Medium, beispielsweise einen knöchernen Defekt, aus dem Kompositmaterial herausgelöst werden, wobei zusätzliche Poren entstehen. Auf diese Weise kann das Einwachsen von Zellen in das resorbierbare Kompositmaterial und dessen Degradation beschleunigt werden. Als besonders geeigneter Porenbildner kann partikuläres Natriumhydrogencarbonat eingesetzt werden.

Eigenschaftsmodifizierende Bestandteile sind ferner Haftvermittler, die die Haftung zwischen dem selbstgehärteten Kompositmaterial und dem natürlichem Gewebe, insbesondere Hartgewebe verbessern. Geeignete Haftvermittler sind insbesondere solche, die über freie Hydroxylgruppen verfügen wie z.B. Methacrylsäure-2-hydroxyethylester.

Eigenschaftsmodifizierende Bestandteile sind ebenfalls Farbstoffe und/oder Kontrastmittel, die beispielsweise dazu dienen, eine Visualisierung des Kompositmaterials im Körper zu erleichtern. Eigenschaftsmodifizierende Bestandteile sind weiterhin pharmazeutische Wirkstoffe oder Wirkstoffgemische, die nach der Implantation aus dem Kompositmaterial freigesetzt werden und zur lokalen therapeutischen oder prophylaktischen Behandlung des in der Umgebung des Kompositmaterials befindlichen Gewebes eingesetzt werden können. Beispiele für zumischbare Wirkstoffe sind Antibiotika, Antiinflammatorika, proteinogene Wachstumsfaktoren oder Cancerostatika.

Das selbsthärtende, bioresorbierbare Kompositmaterial wird durch Polymerisation einer Mischung einer Ausgangskomponente A, bestehend aus einem interkonnektierend-porösen Knochenregenerationsmaterial, z.B. Calciumphosphat, in dessen Poresystem ein Polymerisationsinitiator immobilisiert ist, einer Ausgangskomponente B, bestehend aus einem interkonnektierend-porösen Knochenregenerationsmaterial z.B. Calciumphosphat, in dessen Poresystem ein Polymerisationsaktivator immobilisiert ist und einer Ausgangskomponente C, bestehend aus einem flüssigen oder pastösen, bioresorbierbaren, mehrfunktionellen Monomer oder einer mehrfunktionellen Monomer-Mischung hergestellt. Optional können weitere, die Eigenschaften des Monomers, der Monomer-Mischung oder des selbsthärtenden, bioresorbierbaren Kompositmaterials selbst modifizierende Bestandteile enthalten sein.

Das selbsthärtende, bioresorbierbare Kompositmaterial wird dabei aus 40 bis 80 Masse-% Knochenregenerationsmaterial, z.B. Calciumphosphat, und 20 bis 60 Masse-% eines flüssigen oder

pastösen, bioresorbierbaren, mehrfunktionellen Monomers oder einer mehrfunktionellen Monomer-Mischung und gegebenenfalls, weiteren, die Eigenschaften des Monomers modifizierenden Bestandteilen gebildet.

Die Verwendung des selbsthärrenden, bioresorbierbaren Kompositmaterials erfolgt je nach Vorgehensweise im Rahmen der Knochenheilung in zwei Richtungen. Bei Nutzung einer In-vivo-Polymerisation ist eine Anwendung als selbsthärrender, bioresorbierbarer Knochenkleber möglich, während bei einer In-vitro-Polymerisation aus kompakten Kompositkörpern durch geeignete Bearbeitungsverfahren Implantate erzeugt werden können.

Der bioresorbierbare Knochenkleber dient vorzugsweise zur Fixierung von Splitterfrakturen im wenig oder nicht belasteten Skelettbereich und kann, kombiniert mit Osteosynthesemaßnahmen, im gesamten Skelettbereich Verwendung finden.

Mit Hilfe des erfindungsgemäßen Knochenklebers ausgehärtete Materialien, z.B. in Form zylindrischer Körper, eignen sich zur Fertigung von Implantaten für die Knochenregeneration. Sie sind sehr gut und mit hoher Genauigkeit maschinell zu bearbeiten. Es können sowohl Formkörper in standardisierten Abmessungen als auch patientenindividuelle Formkörper hergestellt werden, die als bioresorbierbare Implantate im Rahmen der Knochenheilung einsetzbar sind.

**Die Erfindung wird nachfolgend an Beispielen erläutert.**

Für die Herstellung des selbsthärtenden, bioresorbierbaren Kompositmaterials kommen drei Ausgangskomponenten A, B und C sowie optional zur Verbesserung der Verarbeitungseigenschaften und/oder der physikalischen Eigenschaften des selbsthärtenden, bioresorbierbaren Kompositmaterials geeignete Haftvermittler und Verdicker zur Anwendung:

**Ausgangskomponente A:** Phasenreines  $\beta$ -Tricalciumphosphat, Korngröße < 50  $\mu\text{m}$ , 0,2  $\text{m}^2/\text{g}$  Oberfläche nach BET, die Porosität liegt zu 90% im Durchmesserbereich 2  $\pm$  1  $\mu\text{m}$  und enthält immobilisierten Polymerisationsinitiator

**Ausgangskomponente B:** Phasenreines  $\beta$ -Tricalciumphosphat, Korngröße < 50  $\mu\text{m}$ , 0,2  $\text{m}^2/\text{g}$  Oberfläche nach BET, die Porosität liegt zu 90% im Durchmesserbereich 2  $\pm$  1  $\mu\text{m}$  und enthält immobilisierten Polymerisationsaktivator

**Ausgangskomponente C:** Bifunktionelles Monomer Dianhydro-D-glucit-bis-[(oligo-L-lactyl)-methacrylat] (theoretisch 2 L-Milchsäure-Einheiten pro Hydroxylgruppe des Dianhydro-D-glucit)

Haftvermittler: Methacrylsäure-2-hydroxyethylester  
(HEMA)

Verdicker: Dianhydro-D-glucit-poly-D,L-lactid,  
 $M_{th} = 17442$  g/mol

## 1. Herstellung der Ausgangskomponente A:

Es werden 1,706 g Dibenzoylperoxid (phlegmatisiert mit 25 Massen-% Wasser) in 15 ml Aceton gelöst. Diese Lösung wird mit 38,72 g CERASORB ( $\beta$ -Tricalciumphosphat, 0,2 m<sup>3</sup>/g, Porendurchmesser 90% bei 2  $\pm$  1  $\mu$ m) vermischt. Dabei saugt das CERASORB die Lösung vollständig in die Poresysteme auf. Nach Verdampfung des Acetons erhält man ein rieselfähiges Pulver.

## 2. Herstellung der Ausgangskomponente B:

Es werden 1,280 g N,N-Bis-(2-hydroxyethyl)-p-toluidin in 15 ml Ethanol gelöst. Diese Lösung wird mit 38,72 g CERASORB (β-Tricalciumphosphat, 0,2 m<sup>2</sup>/g, Porendurchmesser 90% bei 2 ± 1 µm) vermischt. Dabei saugt das CERASORB die Lösung vollständig in die Poresysteme auf. Nach Verdampfung des Ethanols erhält man ein rieselfähiges Pulver.

### 3. Herstellung der Ausgangskomponente C:

Ein Gemisch aus 18,26 g (0,125 mol) Dianhydro-D-glucitol, 36,02 g (0,25 mol) L-Lactid und 220 mg Zinn(II)-2-ethylhexanoat wird unter Feuchtigkeitsausschluß 4 Stunden bei 140°C gerührt. Nach Abkühlen des Gemisches auf Raumtemperatur erhält man einen

transparenten zähen Feststoff, der in 120 ml Methylenchlorid gelöst und anschließend in 1200 ml Heptan umgefällt wird. Das gereinigte Produkt löst man in 40 ml Methylenchlorid. Dazu werden 50,6 g (0,5 mol) Triethylamin gegeben. Unter Eiskühlung, Feuchtigkeitsausschluß und Rühren werden 39,2 g (0,375 mol) Methacrylsäurechlorid vorsichtig zugetropft. Anschließend lässt man das Reaktionsgemisch unter Rühren auf Raumtemperatur erwärmen und bei Raumtemperatur über Nacht stehen. Danach wird das Reaktionsgemisch durch Extraktion gereinigt, über Natriumsulfat getrocknet und mit 40 mg p-Methoxyphenol versetzt. Im Vakuumrotationsverdampfer wird bei einer Badtemperatur von 30-35°C das Methylenchlorid abgezogen. Nachfolgend entfernt man noch verbliebene letzte Spuren von Methylenchlorid im Ölpumpenvakuum. Man erhält ein hellgelbes Öl, Ausbeute: m= 38,7 g (54,3 %)  
IR (cm<sup>-1</sup>): 3110 (νCH sp<sup>2</sup>), 2994 (νCH sp<sup>3</sup>), 2945 (νCH sp<sup>3</sup>), 2879 (νCH sp<sup>3</sup>), 1757 (C=O), 1722 (C=O), 1639 (C=C).

#### 4. Herstellung des selbsthärrenden, bioresorbierbaren Kompositmaterials:

Mit den Ausgangskomponenten A und B wurden unter Verwendung Ausgangskomponente C, die selbsthärrenden, bioresorbierbaren Kompositmaterialien R1 bis R4 hergestellt (s. **Tab. 1**). Diese weisen eine Verarbeitungszeit von 2-10 Minuten auf und härten dann innerhalb von 30 bis 60 Sekunden aus.

Mit den selbsthärrenden, bioresorbierbaren Kompositmaterialien wurden Klebeversuche unter Verwendung von entfetteten Rinderknochen durchgeführt. Es wurden dazu quadratische Knochenplättchen (7 x 7 x 3 mm) mittig auf rechteckige Knochenplättchen (20 x 10 x 3 mm) geklebt. Nach 18 Stunden

Lagerung der verklebten Knochenplättchen in Raumluft erfolgte die Bestimmung der Zugscherfestigkeit mit einer Zugprüfmaschine der Firma Instron. Weiterhin wurden mit den selbsthärtenden, bioresorbierbaren Kompositmaterialien unter Verwendung von Silikongummiformen zylinderförmige Probekörper (Höhe 10 mm, Durchmesser 10 mm) hergestellt. Die Druckfestigkeit dieser Probekörper wurde ebenfalls mit einer Zugprüfmaschine der Firma Instron bestimmt (s. **Tab. 2**).

**Tab. 1: Zusammensetzung der selbsthärtenden, bioresorbierbaren Kompositmaterialien R1-4**

<b>Kompositio n</b>	<b>Zusammensetzung</b>
R1	25,0 Masse-% Ausgangskomponente A 25,0 Masse-% Ausgangskomponente B 36,0 Masse-% Ausgangskomponente C 9,0 Masse-% Haftvermittler 5,0 Masse-% Verdicker
R2	27,5 Masse-% Ausgangskomponente A 27,5 Masse-% Ausgangskomponente B 32,4 Masse-% Ausgangskomponente C 8,1 Masse-% Haftvermittler 4,5 Masse-% Verdicker
R3	30,0 Masse-% Ausgangskomponente A 30,0 Masse-% Ausgangskomponente B 28,8 Masse-% Ausgangskomponente C 7,2 Masse-% Haftvermittler 4,0 Masse-% Verdicker
R4	30,0 Masse-% Ausgangskomponente A 32,5 Masse-% Ausgangskomponente B 25,2 Masse-% Ausgangskomponente C 6,3 Masse-% Haftvermittler 3,5 Masse-% Verdicker

**Tab.2:** Zugscherfestigkeit der mit den selbsthärtenden, bioresorbierbaren Kompositmaterialien R1-4 verklebten Knochenplättchen und Druckfestigkeit der aus R1-4 hergestellten Probekörper.

<b>Komposition</b>	<b>Zugscherfestigkeit [MPa]</b>	<b>Druckfestigkeit [MPa]</b>
R1	13,9 ± 8,1	74,4 ± 6,1
R2	5,5 ± 2,6	78,1 ± 5,0
R3	11,0 ± 2,8	83,9 ± 5,4
R4	16,6 ± 8,3	79,1 ± 13,8

Patentansprüche

1. Verfahren zur Herstellung eines selbsthärrenden bioresorbierbaren Kompositmaterials, bei dem man
  - (i) einen Polymerisationsinitiator mit Hilfe einer ersten Teilmenge eines interkonnektierend-porösen bioresorbierbaren anorganischen Knochenregenerationsmaterials immobilisiert,
  - (ii) einen Polymerisationsaktivator mit Hilfe einer zweiten Teilmenge des Knochenregenerationsmaterials gemäß (i) oder eines anderen interkonnektierend-porösen bioresorbierbaren anorganischen Knochenregenerationsmaterials immobilisiert,
  - (iii) die bei den Stufen (i) und (ii) anfallenden Komponenten mit einem flüssigen oder pastösen zu einem biokompatiblen und bioresorbierbaren Polymer polymerisierbaren mehrfunktionellen Monomer oder mit einer flüssigen oder pastösen Mischung zu einem biokompatiblen und bioresorbierbaren Polymer polymerisierbarer mehrfunktioneller Monomerer mischt und
  - (iv) das mit der erhaltenen Mischung vermischt Monomer oder Monomergemisch polymerisiert und das Kompositmaterial gewinnt.
2. Verfahren nach Anspruch 1, bei dem man Bestandteile zumischt, insbesondere bei Stufe (iii), die die Eigenschaften des Monomer, des Monomergemischs und/oder des Kompositmaterials modifizieren.
3. Verfahren nach Anspruch 2, bei dem man einen oder mehrere modifizierende Bestandteile zumischt, die aus der Gruppe

ausgewählt sind von: Verdickungsmittel, Verdünnungsmittel, polymerer Füllstoff, Porogen, pH-modifizierende Substanz, Farbstoff und Adhäsionsvermittler.

4. Verfahren nach mindestens einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass es sich bei mindestens einer der zugemischten Bestandteile um eine Substanz handelt, die die Viskosität des Monomers, Monomergemischs und/oder deren Mischung mit dem Knochenregenerationsmaterial verändert.

5. Verfahren nach Anspruch 4, dadurch gekennzeichnet, dass es sich bei den die Viskosität des Monomers, Monomergemischs und/oder deren Mischung mit dem Knochenregenerationsmaterial verändernden Substanzen um oligomere oder polymere Derivate von alpha-Hydroxycarbonsäuren, vorzugsweise solchen der Milch- und/oder Glycolsäure, und/oder um Substanzen aus der Gruppe der Oligo- oder Polyethylenglykole handelt.

6. Verfahren nach Anspruch 4 und/oder 5, dadurch gekennzeichnet, dass Dianhydro-D-glucit-bis-(poly-D,L-lactid) als viskositätsverändernde Substanz eingesetzt wird.

7. Verfahren nach mindestens einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass es sich bei mindestens einer der zugemischten Bestandteile um eine wasserlösliche oder mit Wasser zu wasserlöslichen Folgeprodukten reagierenden Substanz handelt, die in einem wasserhaltigen Medium eine pH-Wert-Änderung bewirkt.

8. Verfahren nach mindestens einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass es sich bei mindestens einer der zugemischten Bestandteile um eine wasserlösliche

porenbildende Substanz handelt, die dem Monomer, Monomergemisch und/oder deren Mischung mit dem Knochenregenerationsmaterial in partikulärer Form zugesetzt wird.

9. Verfahren nach Anspruch 7 und/oder 8, dadurch gekennzeichnet, dass Natriumhydrogencarbonat als wasserlösliche pH-Wert-ändernde und porenbildende Substanz verwendet wird.

10. Verfahren nach mindestens einem der vorhandenen Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass es sich bei mindestens einem der zugemischten Bestandteile um eine Substanz handelt, die als Haftvermittler zwischen Kompositmaterial und lebendem Gewebe, vorzugsweise Hartgewebe, wirkt.

11. Verfahren nach Anspruch 10, dadurch gekennzeichnet, dass hydroxylgruppenhaltige Haftvermittler, vorzugsweise Methacrylsäure-2-hydroxyethylester als Haftvermittler verwendet werden.

12. Verfahren nach mindestens einem der vorhandenen Ansprüchen, dadurch gekennzeichnet, dass es sich bei mindestens einer der zugemischten Bestandteile um einen Farbstoff oder ein Kontrastmittel handelt.

13. Verfahren nach mindestens einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass es sich bei mindestens einem der zugemischten Bestandteile um einen pharmazeutischen Wirkstoff oder ein Wirkstoffgemisch zur lokalen Therapie und/oder Prophylaxe handelt.

14. Verfahren nach Anspruch 13, dadurch gekennzeichnet, dass Antibiotika, Antiinflammativa, proteinogene Wachstumsfaktoren

und/oder Cancerostatika als pharmazeutische Wirkstoffe verwendet werden.

15. Verfahren nach mindestens einem der vorhergehenden Ansprüche, bei dem man die erste Teilmenge und die zweite Teilmenge des Knochenregenerations-materials in einem Verhältnis von 1:10 bis 10:1 einsetzt und/oder den Polymerisationsinitiator und den Polymerisationsaktivator mit den jeweiligen Teilmengen des Knochenregenerationsmaterials in einem Verhältnis von 1:10 bis 10:1 immobilisiert (jeweils auf Massebasis).

16. Verfahren nach mindestens einem der vorhergehenden Ansprüche, bei dem man das Knochenregenerationsmaterial in Form von Pulver oder Granulat einsetzt.

17. Verfahren nach mindestens einem der vorhergehenden Ansprüche, bei dem man bei Stufe (i) gemäß Anspruch 1 das Knochenregenerationsmaterial mit einer Lösung des Polymerisationsinitiators versetzt, die Lösung das Knochenregenerationsmaterial infiltrieren lässt und danach das Knochenregenerationsmaterial trocknet.

18. Verfahren nach mindestens einem der vorhergehenden Ansprüche, bei dem man eine Lösung des Polymerisationsinitiators in einer Menge von 0,1 bis 20 Masse-% mit dem Knochenregenerationsmaterial vermischt (fester Initiator bezogen auf Knochenregenerationsmaterial).

19. Verfahren nach mindestens einem der vorhergehenden Ansprüche, bei dem man ein organisches Peroxid als Polymerisationsinitiator verwendet, vorzugsweise ein aus der

Dibenzoylperoxid, Lauroylperoxid und Acetonperoxid umfassenden Gruppe ausgewähltes organisches Peroxid.

20. Verfahren nach mindestens einem der vorhergehenden Ansprüche, bei dem man bei Stufe (ii) gemäß Anspruch 1 das Knochenregenerationsmaterial mit einer Schmelze oder einer Lösung des Polymerisationsaktivators versetzt, die Lösung das Knochenregenerationsmaterials infiltrieren lässt und danach das Knochenregenerationsmaterial trocknet.

21. Verfahren nach mindestens einem der vorhergehenden Ansprüche, bei dem man eine Lösung des Polymerisationsaktivators in einer Menge von 0,1 bis 20 Masse-% mit dem Knochenregenerations-material vermischt (fester Aktivator bezogen auf Knochen-regenerationsmaterial).

22. Verfahren nach mindestens einem der vorhergehenden Ansprüche, bei dem man einen oder mehrere Polymerisationsaktivatoren verwendet, die aus der N,N-Bis-(2-hydroxyethyl)-p-toluidin, N,N-Dimethyl-p-toluidin, N,N-Dimethyl-N,N-anilin, Ascorbinsäure und Barbitursäure umfassenden Gruppe ausgewählt sind.

23. Verfahren nach mindestens einem der vorhergehenden Ansprüche, bei dem man den Polymerisationsinitiator in Form einer Lösung und/oder den Polymerisationsinitiator in Form einer Lösung einsetzt und die Lösung(en) vom Knochenregenerationsmaterial vollständig aufsaugen lässt oder soweit wie möglich aufsaugen lässt und den nicht aufgesaugten Überschuß vor Stufe (iii) gemäß Anspruch 1 entfernt.

24. Verfahren nach mindestens einem der vorhergehenden Ansprüche, bei dem man ein Erdalkaliphosphat und/oder ein Alkali/Erdalkaliphosphat als anorganisches Knochenregenerationsmaterial verwendet, insbesondere ein Erdalkali-orthophosphat und/oder Alkali/Erdalkali-orthophosphat, vorzugsweise ein Knochenregenerationsmaterial, das aus der alpha-Tricalciumphosphat, beta-Tricalciumphosphat, calciumdefizitären carbonathaltigen Hydroxylapatit, Octacalciumphosphat, Magnesiumphosphat, Calciumhydrogenphosphat, Calcium/Natrium-orthophosphat und Calciumpyrophosphat umfassenden Gruppe ausgewählt ist.

25. Verfahren nach mindestens einem der vorhergehenden Ansprüche, bei man für die Immobilisierung des Polymerisationsinitiators dasselbe Knochenregenerationsmaterial verwendet als für die Immobilisierung des Polymerisationsaktivators.

26. Verfahren nach Anspruch 25, bei dem sich das Knochenregenerationsmateral für die Immobilisierung des Initiators und das Knochenregenerationsmateral für die Immobilisierung des Aktivators durch ihre chemische und/oder mineralogische Natur voneinander unterscheiden.

27. Verfahren nach mindestens einem der vorhergehenden Ansprüche, bei dem man ein interkonnektierend-poröses Knochenregenerationsmaterial, insbesondere Calciumphosphat, mit folgenden Kennwerten verwendet:

- Porendurchmesser von 0,1 bis 500  $\mu\text{m}$ , vorzugsweise von 0,1 bis 100  $\mu\text{m}$  und insbesondere von 0,1 bis 100  $\mu\text{m}$ , und/oder
- Korngrößen ( $d_{50}$ -Werte) von 1 bis 500  $\mu\text{m}$ , vorzugsweise 5 bis 300  $\mu\text{m}$ , und/oder

- Oberfläche nach BET von wenigstens 0,1 m<sup>2</sup>/g.

28. Verfahren nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 26, bei dem man ein interkonnektierend-poröses Knochenregenerationsmaterial, insbesondere Calciumphosphat, mit einem für den Polymerisationsinitiator und/oder den Polymerisationsaktivator zugänglichen Porenvolumen von 0,4 cm<sup>3</sup>/g oder mehr bei Erhalt der Integrität der Teilchen des Knochenregenerationsmaterials und insbesondere von 0,4 bis 3,3 cm<sup>3</sup>/g einsetzt.

29. Verfahren nach mindestens einem der vorhergehenden Ansprüche, bei dem man das Knochenregenerationsmaterial, insbesondere Calciumphosphat, in kristalliner, teilkristalliner, glasiger oder amorpher Form verwendet.

30. Verfahren nach mindestens einem der vorhergehenden Ansprüche, insbesondere nach Anspruch 2 und/oder 3, bei dem man dem Knochenregenerationsmaterial Bestandteile zumischt, die biokompatibel sind und die Eigenschaften des Regenerationsmaterials modifizieren, insbesondere Siliziumverbindungen.

31. Verfahren nach mindestens einem der vorhergehenden Ansprüche, bei dem man als Monomer oder als Monomere des Monomergemisches ein mehrfunktionelles Oligomeres mit endständigen Methacrylatgruppen verwendet, insbesondere ein Oligomeres von Milchsäure und/oder Glykolsäure und/oder delta-Hydroxyvaleriansäure und/oder epsilon-Hydroxycapronsäure und/oder Trimethylencarbonat.

32. Selbstgehärtetes bioresorbierbares Kompositmaterials, dadurch herstellbar, daß man

- (i) einen Polymerisationsinitiator mit Hilfe einer ersten Teilmenge des Knochenregenerationsmaterials gemäß (i) oder eines anderen interkonnektierend-porösen bioresorbierbaren anorganischen Knochenregenerationsmaterials immobilisiert,
- (ii) einen Polymerisationsaktivator mit Hilfe einer zweiten Teilmenge des Knochenregenerationsmaterials gemäß (i) oder eines anderen interkonnektierend-porösen bioresorbierbaren anorganischen Knochenregenerationsmaterials immobilisiert,
- (iii) die bei den Stufen (i) und (ii) anfallenden Komponenten mit einem flüssigen oder pastösen zu einem biokompatiblen und bioresorbierbaren Polymer polymerisierbaren mehrfunktionellen Monomer oder mit einer flüssigen oder pastösen Mischung zu einem biokompatiblen und bioresorbierbaren Polymer polymerisierbarer mehrfunktioneller Monomerer mischt und
- (iv) das mit der erhaltenen Mischung vermischt Monomer oder Monomergemisch polymerisiert und das Kompositmaterial gewinnt.

33. Kompositmaterial nach Anspruch 32 mit einem Masseverhältnis von Knochenregenerationsmaterial : Monomer oder Monomergemisch von 4 : 6 bis 8 : 2.

34. Kompositmaterial nach Anspruch 32 und/oder 33, erhältlich nach einem Verfahren gemäß mindestens einem der Ansprüche 2 bis 31.

35. Selbsthärzendes bioresorbierbares Kompositmaterial als Set, bestehend aus oder umfassend

- (i) eine erste Teilmenge eines interkonnektierend-porösen bioresorbierbaren anorganischen Knochenregenerationsmaterials und einen Polymerisationsinitiator, der mit Hilfe dieser ersten Teilmenge immobilisiert ist,
- (ii) eine zweite Teilmenge des Knochenregenerationsmaterials gemäß (i) oder eines anderen interkonnektierend-porösen bioresorbierbaren anorganischen Knochenregenerationsmaterials und einen Polymerisationsaktivator, der mit Hilfe dieser zweiten Teilmenge immobilisiert ist, und
- (iii) ein flüssiges oder pastöses zu einem biokompatiblen und bioresorbierbaren Polymer polymerisierbares mehrfunktionelles Monomer oder eine flüssige oder pastöse Mischung zu einem biokompatiblen und bioresorbierbaren Polymer polymerisierbarer mehrfunktioneller Monomerer.

36. Kompositmaterial nach Anspruch 35 mit einem Masseverhältnis von Knochenregenerationsmaterial : Monomer oder Monomergemisch von 4 : 6 bis 7 : 3.

37. Kompositmaterial als Set nach Anspruch 35 und/oder 36, wobei die Komponenten (i), (ii) und (iii) gemäß einem Verfahren gemäß mindestens einem der Ansprüche 2 bis 31 erhältlich sind.

38. Verwendung eines selbstgehärteten Kompositmaterials gemäß mindestens einem der Ansprüche 32 bis 34 zur maschinellen Fertigung von Implantaten als Formstücke in standardisierten Abmessungen für die Knochenregeneration oder von patientenindividuellen Implantaten.

39. Verwendung eines selbsthärrenden Knochenregenerationsmaterials in Form eines Sets gemäß mindestens einem der

Ansprüche 35 bis 37 zur Herstellung eines Knochenklebers für die Fixierung von Knochenfrakturen.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP2004/013388

**A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER**  
 IPC 7 A61L24/00 A61L27/42 A61L27/46

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

**B. FIELDS SEARCHED**

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 A61L

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, BIOSIS, EMBASE, COMPENDEX, INSPEC

**C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT**

Category °	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	DE 199 39 403 A1 (FZMB FORSCHUNGSZENTRUM FUER MEDIZINTECHNIK UND BIOTECHNOLOGIE E.V) 22 February 2001 (2001-02-22) cited in the application claims; examples 4-6	32-34, 38
X	WO 87/00058 A (LUSUARDI, WERTHER; RAVEH, JORAM; STICH, HERMANN) 15 January 1987 (1987-01-15) cited in the application examples; tables 1,2	32-34, 38
X	US 2002/120033 A1 (JIA WEITAO ET AL) 29 August 2002 (2002-08-29) claims; examples	32-34, 38
X	US 4 192 021 A (DEIBIG, HEINRICH ET AL) 11 March 1980 (1980-03-11) claims; examples	32-34, 38

 Further documents are listed in the continuation of box C. Patent family members are listed in annex.

## ° Special categories of cited documents :

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the International filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the International filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the International filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the International search

Date of mailing of the international search report

22 March 2005

31/03/2005

Name and mailing address of the ISA

Authorized officer

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
 NL - 2280 HV Rijswijk  
 Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
 Fax (+31-70) 340-3016

Winger, R

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP2004/013388

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)		Publication date
DE 19939403	A1	22-02-2001	NONE		
WO 8700058	A	15-01-1987	CH	665357 A5	13-05-1988
			AT	67094 T	15-09-1991
			AU	5994386 A	30-01-1987
			WO	8700058 A1	15-01-1987
			DE	3681429 D1	17-10-1991
			DE	3690341 D2	16-07-1987
			EP	0229771 A1	29-07-1987
			JP	62503148 T	17-12-1987
US 2002120033	A1	29-08-2002	US	6455608 B1	24-09-2002
			US	2004249015 A1	09-12-2004
			WO	02078646 A1	10-10-2002
US 4192021	A	11-03-1980	DE	2620890 A1	17-11-1977
			DE	2620891 A1	17-11-1977
			AT	352867 B	10-10-1979
			AT	299377 A	15-03-1979
			CH	632158 A5	30-09-1982
			FR	2350826 A1	09-12-1977
			GB	1562758 A	19-03-1980
			IT	1085566 B	28-05-1985
			NL	7704659 A	15-11-1977

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen  
PCT/EP2004/013388

A. KLASIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES  
IPK 7 A61L24/00 A61L27/42 A61L27/46

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

## B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole )  
IPK 7 A61L

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der Internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal, WPI Data, BIOSIS, EMBASE, COMPENDEX, INSPEC

## C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie <sup>a</sup>	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	DE 199 39 403 A1 (FZMB FORSCHUNGSZENTRUM FUER MEDIZINTECHNIK UND BIOTECHNOLOGIE E.V) 22. Februar 2001 (2001-02-22) in der Anmeldung erwähnt Ansprüche; Beispiele 4-6	32-34, 38
X	WO 87/00058 A (LUSUARDI, WERTHER; RAVEH, JORAM; STICH, HERMANN) 15. Januar 1987 (1987-01-15) in der Anmeldung erwähnt Beispiele; Tabellen 1,2	32-34, 38
X	US 2002/120033 A1 (JIA WEITAO ET AL) 29. August 2002 (2002-08-29) Ansprüche; Beispiele	32-34, 38
X	US 4 192 021 A (DEIBIG, HEINRICH ET AL) 11. März 1980 (1980-03-11) Ansprüche; Beispiele	32-34, 38

Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

Siehe Anhang Patentfamilie

<sup>a</sup> Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

\*A\* Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

\*E\* älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem Internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

\*L\* Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

\*O\* Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

\*P\* Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

\*T\* Spätere Veröffentlichung, die nach dem Internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

\*X\* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erforderlicher Tätigkeit beruhend betrachtet werden

\*Y\* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erforderlicher Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

\*&\* Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

Absendedatum des Internationalen Recherchenberichts

22. März 2005

31/03/2005

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde  
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Winger, R

**INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT**

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2004/013388

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument		Datum der Veröffentlichung		Mitglied(er) der Patentfamilie		Datum der Veröffentlichung
DE 19939403	A1	22-02-2001	KEINE			
WO 8700058	A	15-01-1987	CH AT AU WO DE DE EP JP	665357 A5 67094 T 5994386 A 8700058 A1 3681429 D1 3690341 D2 0229771 A1 62503148 T		13-05-1988 15-09-1991 30-01-1987 15-01-1987 17-10-1991 16-07-1987 29-07-1987 17-12-1987
US 2002120033	A1	29-08-2002	US US WO	6455608 B1 2004249015 A1 02078646 A1		24-09-2002 09-12-2004 10-10-2002
US 4192021	A	11-03-1980	DE DE AT AT CH FR GB IT NL	2620890 A1 2620891 A1 352867 B 299377 A 632158 A5 2350826 A1 1562758 A 1085566 B 7704659 A		17-11-1977 17-11-1977 10-10-1979 15-03-1979 30-09-1982 09-12-1977 19-03-1980 28-05-1985 15-11-1977

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning  
Operations and is not part of the Official Record**

## **BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- BLACK BORDERS**
- IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- FADED TEXT OR DRAWING**
- BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- SKEWED/SLANTED IMAGES**
- COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- GRAY SCALE DOCUMENTS**
- LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- OTHER:** \_\_\_\_\_

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.**